动 物 学 研 究 1997, 18 (4): 437—446 CN 53-1040/Q ISSN 0254-5853
Zoological Research

综 述

三链 DNA 结构研究的新进展

杨林静 刘次全[1] 白春礼
(中国科学院化学研究所 北京 100080)
(1) 中国科学院昆明动物研究所细胞与分子进化开放研究实验室 昆明 650223)

摘要 本文详细总结了近年来三螺旋 DNA 的结构和应用研究方面的进展，分析了各种因素(例如 pH、抗衡离子、温度等)对三螺旋稳定性的影响，并提出了一些在三螺旋 DNA 中富有挑战性的需进一步研究的问题。

关键词 三链 DNA，结构，进展

1 历史回顾

1953 年，Watson-Crick 提出了 DNA 双螺旋的结构模型，揭开了人类在分子水平上认识生命现象的新篇章，并由此奠定了分子生物学及分子遗传学的基础。随着 DNA 结构和功能研究的迅速发展，人们发现 DNA 结构不仅是双螺旋形式，而且还有其它多种存在形式。1957 年，Felsenfeld 等首次提出了三链核酸的概念，并且在含二价金属离子的溶液中合成了 poly(rU)·poly(rA)·poly(rU)RNA 三螺旋。Morgan 等(1968)在体外实验中发现三链复合物能够抑制 RNA 中间体聚合酶的转录作用。Arnott 等(1974)在研究$(A)_n \cdot 2(I)_n$和$(A)_n \cdot 2(T)_n$等三螺旋的 X-射线纤维衍射的基础上，建立了三链 DNA 结构模型。80 年代初，人们发现在几种真核基因的上游区，单链特定区域有 S_1 内切酶的敏感位点(Larsen 等，1982)，这些位点对应到$(R)_n(Y)_n$序列上，通过亚克隆进入超螺旋质粒，表现出对 S_1 酶相同的敏感性(Wells 等，1988；Htun 等，1989)。随后，这种敏感性被确认为是在单链区双螺旋向分子内三螺旋转化过程中产生的。这个发现激起了人们研究三链核酸的极大兴趣。Moser 等(1987)证明一个寡聚核苷酸可以结合到双螺旋的大沟上，从而形成分子间三螺旋。同时，Hélène 及其同事也报道了 α-寡聚核苷酸和 DNA 双螺旋形成三链复合物。这些研究结果表明，DNA 双螺旋对特定序列识别的新战略在基因学、生物化学、遗传学和医药学等领域有广泛的应用前景。本文将着重讨论近几年三链核酸研究的进展，有关 1992 年以前的综述见白春礼等(1993)的评述。

2 结构类型的定义及分类

现在所沿用的核酸三螺旋的定义基本上是 Felsenfeld(1957)所提出的。根据第 3 条

本文 1996 年 6 月 26 日收到，1997 年 6 月 16 日修回

核苷酸链是以 Hoogsteen 还是反-Hoogsteen 氢键配对方式结合到双螺旋上可产生至少两种三螺旋的结构类型:"嘧啶型"和"嘌呤型"。

2.1 "嘧啶型"三螺旋 DNA

"嘧啶型"或嘧啶-嘌呤-嘧啶(Y·RY)型三螺旋中，第 3 条嘧啶链以平行于 Watson-Crick 双螺旋中嘌呤链的方向，缠绕到双螺旋的大沟上，专一性地与嘌呤链结合。例如典型的 Y·RY 型三螺旋 T·AT 和 C^+·GC(Riley 等，1966; Lee 等，1979)，其专一性体现在 T 对 AT，质子化的 C 对 GC 的识别。这些三螺旋的结构基本单位是三碱基体(图 1)。T·AT 和 C^+·GC 三螺旋的链 3 和链 2 的碱基间以两个 Hoogsteen 氢键配对，不影响链 1 和链 2 间的相互作用。

图 1 Y·RY 型三碱基体的结构
Fig. 1 Structure of pyrimidine motif triplet

近年来的核磁共振实验表明：Y·RY 型三螺旋也包括三链复合物 G·TA(Griffin 等，1989)、T·CG(Yoon 等，1992)和 X·GC(X=A、G、T)(Macaya 等，1991)。在 G·TA 三螺旋中，第 3 条 G 链的糖环构象采取 N-型，而其他的两条链上的糖环构象大部分是 S 型。在 T·CG 三螺旋中，碱基 T 和 C 之间仅以 1 个氢键相连。在 Y·RY 型分子内三螺旋 X·GC(X=A、G、T)中，第 2 条链和第 3 条链的碱基之间都是以 1 条或 2 条氢键相连。这些三螺旋不同于典型的 T·AT 和 C^+·GC 三螺旋，氢键配对没有严格的限制。

自从 Arnott 等(1974)根据低分辨率的 X 射线纤维衍射得到 $d(T)_n \cdot d(A)_n \cdot d(T)_n$ 三螺旋结构模型以来，20 年来一直作为研究 Y·RY 型三螺旋的结构基础。Arnott 等提出的三螺旋为 A 型 DNA，糖环构象是 N 型($C_{3'}$-*endo*)，一个周期含 12 个核苷酸，平均碱基高度为 32.6 nm，有较负的 X-位移(-32 nm)。最近，这种模型受到各种实验结果的怀疑。Howard 等(1992)根据红外光谱以及偏端霉素 A 的嵌入实验(偏端霉素 A 只与 B 型不与 A 型 DNA 结合)等研究结果提出了不同于 Arnott 模型的 YRY 型三螺旋结构模型。他们认为 $d(T)_n \cdot d(A)_n \cdot d(T)_n$ 三螺旋在结构和构象上均采取 B 型，其糖环构象是 $C_{2'}$-*endo* (S 型)，3 条核苷酸链都有相同的糖-磷酸主链构象。在 2 个反平行的 T 链间存在 1 个二重对称轴，而在 Arnott 的模型中不含任何对称性。$d(T)_n \cdot d(A)_n \cdot d(T)_n$ 的 B 型三螺旋结构比 A 型在能量上更优越，同时 Raghunathan 等(1993)也给出了 B 型三螺旋结构模型的初始坐标。分子模型和振动谱的研究(Mohammed 等，1993)表明 $d(G)_n \cdot d(G)_n \cdot d(C)_n$ 和 $(G)_n \cdot d(A)_n \cdot d(T)_n$ 三螺旋中，S 型和 N 型糖环构象都存在，糖环的二面角在 anti 区。$d(C)_n$ 链是 S 型，Watson-Crick 中的 $d(G)_n$ 链是 N 型，第 3 条链 $r(G)_n$ 链是 N 型，$d(G)_n$ 链是 S 型。分子动力学模拟(Laughton 等，1992)也表明 Y·RY 型三螺旋与 Arnott 的模型有较大的偏离。然而，三

螺旋究竟是 A 型还是 B 型或者是二者的混合体还需要进一步实验去证实。

2.2 “嘌呤型”三螺旋 DNA

“嘌呤型”或嘌呤-嘌呤-嘧啶型(R・RY) 三螺旋中，第 3 条嘌呤链以反平行于 Watson-Crick 双螺旋嘌呤链的方向缠绕到双螺旋的大沟上，专一性地与嘌呤链结合。例如典型的 R・RY 型三螺旋 G・GC 和 A・AT，其相应的结构基元三碱基体(见图 2)，其专一性体现在 G 对 GC、A 对 AT 的识别。

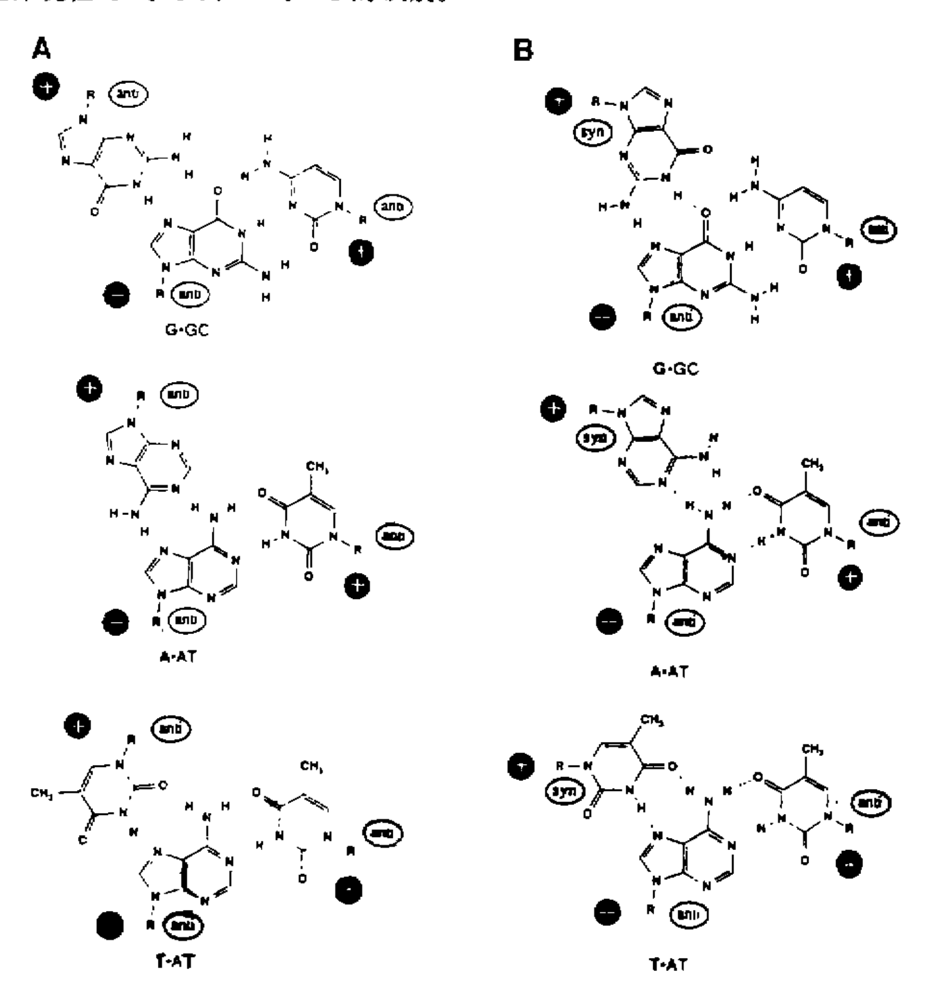


图 2　R・RY 型三碱基体的结构

Fig. 2　Structure of purine motif triplet

A　第 3 条链反平行于 Watson-Crick 中的嘌呤链，碱基构象为反式(the third strand antiparallel to the purine strand of Watson-Crick duplex, anti base conformation)；
B. 第 3 条链反平行于 Watson-Crick 中的嘌呤链，碱基构象为顺式(the third strand antiparallel to the purine strand of Watson-Crick duplex, syn base conformation)。

早期，在利用光谱学和超分离测量方法探索三链复合物时，发现了 G・GC 和 I・IC 两种 R・RY 型三螺旋(Lipsett, 1964; Inman, 1964; Marck 等, 1978)。后来，Fresco 等用亲和色谱法确认 R・RY 型三螺旋中也包括 A・AU/I、I・AU/T 和 I・GC 三螺

旋。随后，又确认了 G·GC(Kohwi 等，1988；Beal 等，1991)、A·GC 和 T·AT(Beal 等，1991) 3 种典型的 R·RY 型三螺旋以及 C·AT、A·GC 和 T·CG 等相互作用较弱的三螺旋(Beal 等，1992)。研究发现 R·RY 型三螺旋(G·GC、T·AT 和 A·AT 等)第 3 条嘌呤链和 Watson-Crick 双螺旋的嘌呤链以 2 个反-Hoogsteen 氢键相连接，且糖环的二面角限制在 anti 区。

核磁共振实验在研究 R·RY 型、内含 1 个 T·CG 三碱基体的 G·GC 三螺旋(Karen 等，1994)时，发现所有的糖环构象包括 T·CG 的转化位点，均采取接近于 $C_{2'}$-*endo* 的堆积型式。在三螺旋中，$C_{2'}$-*endo* 糖环构象在每条链上的分布按下列顺序增加：嘧啶链 < 双螺旋的嘌呤链 < 第 3 条嘌呤链。从目前的情况看，有关糖环构象以及 R·RY 型三螺旋整体结构尚需详细研究。

在 R·RY 型三螺旋中，第 3 条核苷酸链的加入引起了扭转角和 X-位移的变化。结果显示，此三螺旋既不同于通常的 A 型也不同于 B 型 DNA。双螺旋的碱基对向小沟方向移动了-19 nm，以此来容纳大沟上的第 3 条链。总之，三螺旋中的双螺旋区似乎并未受到第 3 条链太大的影响，而且双螺旋区的碱基堆积形式有些像 A 型 DNA，然而与 A 型 DNA 不同的是双螺旋区的大部分核苷酸的糖环构象是 S 型而非 N 型。R·RY 型三螺旋的详细结构仍需进一步研究。

2.3 一种新类型的三螺旋 DNA

Lacks (1966)曾提出了一种三碱基体，其中第 3 条链上的碱基不仅与双螺旋嘌呤链上的碱基相互作用，同时也与第 1 条链上的嘧啶碱基相互作用。Zhurkin 等 (1994)在研究活体的基因重组时又提出了这种不同于 Y·RY 和 R·RY 型三螺旋的三链复合物。一般的基因重组是 2 条染色体通过断裂和连接机理来交换基因信息的。基因数据表明最初的相互作用可被看作是一种非对称链的交换过程，此过程仅涉及到 3 条链。近年来的一些研究结果表明：在 RecA 核蛋白纤维内接合处有 3 条 DNA 链，从而形成三链复合物并作为同源重组的中间体，这种三链复合物被称为 R-DNA。第 3 条链定义为 R 链，和双螺旋中的 1 条链(我们定义为 W-链)相同且平行。

在这种三螺旋中，其对应三碱基体的第 3 条链上的碱基位置靠近双螺旋 Watson-Crick 碱基对的二重轴，从而与另外 2 个碱基都发生相互作用。图 3 中给出了(AT):A、(GC):G、(CG):C、(TA):T 4 种三螺旋的相应三碱基体。在(AT):A 三碱基体中，第 3 条链上的腺嘌呤碱基(以深色表示)与双螺旋上的 A 和 T 碱基各有 1 个氢键形成，H…O 和 H…N 的距离都在正常氢键键长范围内。除了氢键作用外，在 H2 和 N7 之间的静电相互作用对稳定三碱基体也有一定的贡献(图 3 中以斜杠表示静电作用)。在三碱基体(GC):G 中，第 3 个碱基 G 与第 2 个碱基形成 2 个氢键，与第 1 个 C 形成 1 个氢键。三碱基体(CG):C 和(TA):T 存在两种 C 的不同位置，分别以(CG):C 和(CG):C^+、(TA):T 和(TA):T′表示。当三螺旋在水溶液中时，水分子也参与了三碱基之间的相互作用(见图 3e)。在(TA)：T 三碱基体中，水分子作为媒介将第 3 个碱基 T 的 O4 和第 1 个碱基 A 的 N7 用氢键连接起来。同时 Zhurkin 等 (1994) 发现 R-链上每一个碱基的电荷分布严格地与同源 W-C 碱基对大沟上的碱基电荷电性互补，因而提出了同源序列的相互识别可能是通过互补的静电相互作用进行的，即含有静电识别密码。

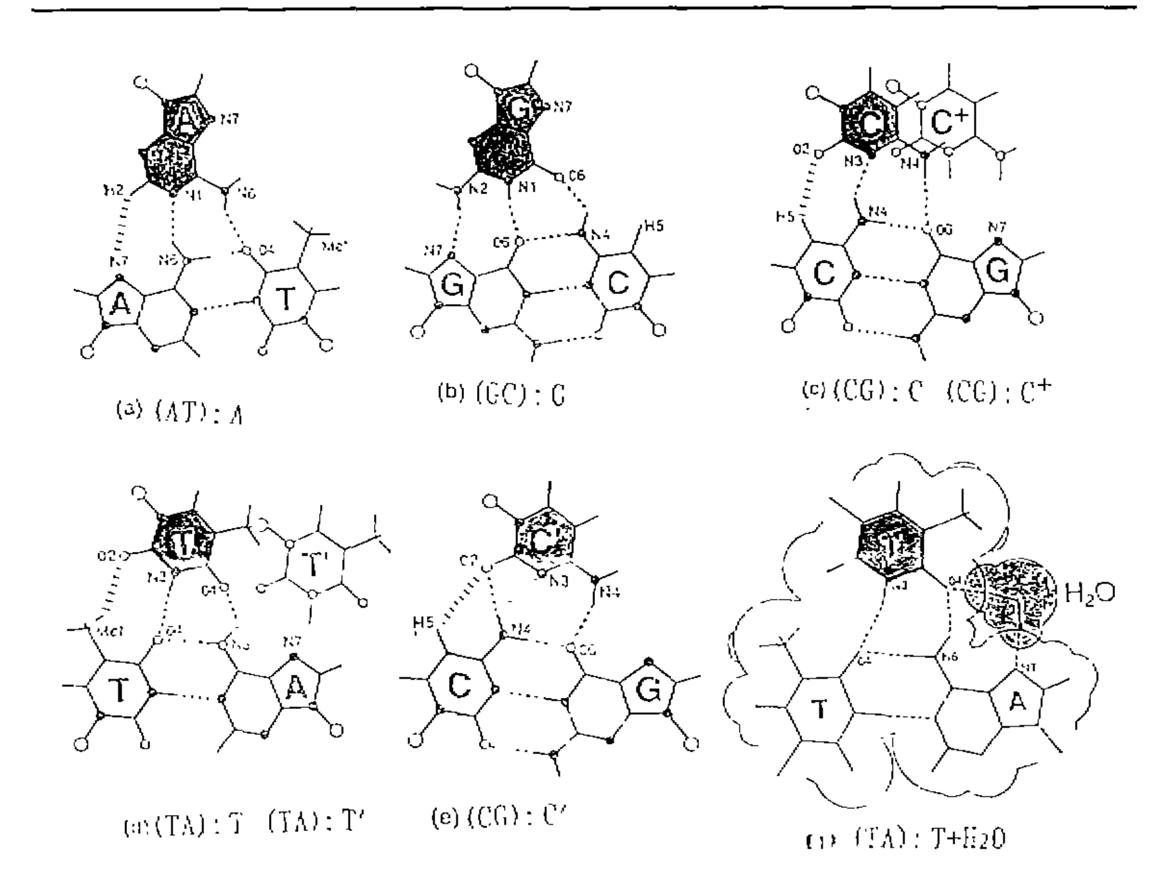


图 3　新类型三碱基体的结构

Fig. 3　New structure motif of triplet

3　三链 DNA 的稳定性

Y · RY 型三螺旋的稳定性除了受到其内部因素(例如长度和序列组成等)的影响外，还受到外部因素如 pH、温度和抗衡离子等的影响。一般来说，第 3 条链上含胞嘧啶的 Y · RY 型三螺旋随着 pH 的减小其稳定性增加(但 pH 值不能低于 3)。因为胞嘧啶在酸性溶液中，N3 位置可以质子化从而通过增加 1 个氢键使三螺旋更加稳定。此外，金属的一价和二价离子可以增加三螺旋的热稳定性(Plum 等，1990；Völker 等，1993)。这些离子是通过在双螺旋和第 3 条链结合时屏蔽磷酸基团上的负电荷从而降低主链上的排斥力而促使三螺旋形成的。离子强度越大，三螺旋越易形成。三螺旋有固定的解旋温度(T_m)，当温度超过 T_m 后，会导致三螺旋上的第 3 条链解旋下来而变性。化学修饰如胞嘧啶在位上甲基化也能增加三螺旋的稳定性。

R · RY 型三螺旋的稳定性基本上不受 pH 的影响。富含鸟嘌呤序列的三螺旋更稳定。量热法实验(Pilch 等，1991)表明，形成 G · GC 和 A · AT 等 R · RY 型分子间三螺旋的自由能变化约为形成双螺旋自由能变化的 2 倍。这说明 Watson−Crick 和 Hoogsteen 两种氢键作用对于稳定三螺旋所起作用相差无几。R · RY 型三螺旋的稳定性也受到金属离子的影响。

4 三链 DNA 的应用

三螺旋 DNA 应用的基础是第 3 条链能够专一性地与双螺旋的嘌呤链进行结合。

60 年代，人们对 DNA、RNA 以及 DNA／RNA 的杂合三螺旋结构进行了广泛的研究。Morgen 等(1968)首先研究了 RNA 作为第 3 条链，在体外大肠杆菌体系中三螺旋的形成对转录的抑制作用。Moser 等(1987) 证明在 5′端携带 EDTA-Fe(Ⅱ)的寡聚核苷酸可以导致双螺旋特定位点的断裂，产生类似人工限制性酶的作用，但催化效率远远比不上真实的体内限制性酶。

三螺旋 DNA 作为生物的分子工具，有很大的潜在应用价值。通过特定位点的切割和诱导突变可以操纵基因，有助于我们研究基因图谱和基因功能。三螺旋 DNA 可以作为基因调节剂。当形成三螺旋的寡聚核苷酸(简称 TFO)结合到一个靶基因上能够阻止 RNA 的转录，抑制靶基因的表达。三螺旋 DNA 战略优势在于它能够利用 TFO 直接结合到基因上来抑制基因表达，而不必结合到 mRNA 上，也就是说，三螺旋 DNA 可以直接在转录过程而不必到翻译过程起作用(Kevin 等，1995)。

三螺旋 DNA 的研究在细胞体系的生物化学方面已经取得了初步进展。c-myc 致癌基因在真核细胞生长和繁殖的调节过程中起着重要的作用。c-myc 基因的过度表达与多种恶性肿瘤有关。最初在核细胞中的转录抑制研究表明，TFO 能降低 c-myc 基因的转录(Cooney 等，1988)。Postel 等(1991)研究表明，在细胞体系的生理 pH 值和温度下也能产生同样的效果。最近的研究还证明，TFO 可以抑制人类免疫缺乏病毒(HIV)基因组的表达(McShan 等，1992)。

尽管在 1967 年就提出了利用与转录 RNA 互补的寡聚核苷酸来调节基因表达的设想，但直到 1978 年在体外研究劳氏肉瘤病毒基因特定位点的抑制时，此设想才得到证实(Zamecnik 等，1978)。反义寡聚核苷酸(ASO)技术是用单链 RNA 或 DNA 来改变 mRNA 的新陈代谢从而调节从基因到蛋白质的信息。ASO 可结合到靶基因上而不影响其它基因，这一特点使得 ASO 成为了解蛋白质生物功能的一个有利工具，还可能作为人类疾病在基因水平进行治疗的战略手段。在转录和翻译水平上也研究了 c-myc 基因表达的抑制作用(Yokoyama 等，1987)。在人类骨髓细胞的白血病细胞系 HL-60 中由载体产生的 ASO 结合到 c-myc 先导序列的单链片断上使得 c-myc 的转录水平降低。c-myc 转录的降低造成 HL-60 细胞中单核白血球不同且抑制了它的繁殖速度。反义 RNA 比反义 DNA 长得多，而且有不止一个结合位点，可能还会产生非专一性序列的作用。反义 DNA 在细胞液中更稳定些，但它的作用是瞬时的。

总之，三螺旋 DNA 在基因学、生物化学和医药学等领域都有潜在而广泛的应用。

5 三链 DNA 研究的未来

在研究三链 DNA 的结构方面，有几个富有挑战性的问题有待于深入研究。

5.1 扩展寡聚核苷酸序列对任意双链 DNA 的识别

利用人工合成含杂环的第 3 条寡聚核苷酸链来扩大嘧啶碱基的识别或提高其对嘌呤碱基的专一性相互作用。Dervan 及其同事利用合成的 4-(3-苯甲酰氨苯基)咪唑(简称 D3)和 2-脱氧水粉蕈素(dN)新杂环来识别 Y·RY 和 R·RY 型三螺旋中的 CG 碱基对。从亲合

切割发现 D3 不仅与 CG 碱基对而且与 TA 碱基对都能进行专一性相互作用(Griffin 等，1992)。

假异胞嘧啶(Ono 等，1991)和 8-脱氧黄嘌呤及其衍生物(Miller 等，1992；Krawczyk 等，1992)等新杂环被合成，用来代替 Y・RY 型三螺旋中的质子化胞嘧啶，从而摆脱三螺旋稳定性对 pH 的依赖，类似的方法也应用到 R・RY 型三螺旋上。当第 3 条核苷酸链上结合了 7-去吖-2′-去氧黄嘌呤(Milligan 等，1993)对 AT 碱基对进行识别时，相对于 T 对 AT 的识别，R・RY 型三螺旋的稳定性大大增加了。

5.2　RNA-DNA 杂合三螺旋

Y・RY 型 DNA 和 RNA 杂合三螺旋的稳定性有显著的不同。第 3 条链为 RNA 寡聚核苷酸链和含有 DNA 嘌呤链的双螺旋形成的杂合三螺旋是最稳定的，而且当发生 2′-OCH_3 取代 2′-OH 时能增加三螺旋的稳定性(Escude 等，1993)。相比之下，第 3 条链为 DNA 链和含有 RNA 嘌呤链的双螺旋形成的杂合三螺旋是最不稳定的。显然，DNA 和 RNA 链都能识别含 DNA 链的双螺旋，而含 RNA 链的双螺旋却只能被 RNA 链识别(Han 等，1993)。Wang 等(1994)系统研究了不同主链组成对 R・RY 型螺旋稳定性的影响。他们设计了含 DNA(D)、RNA(R)和 2′-氧-甲基-RNA(M)的 6 个 34 碱基组成的环状寡聚核苷酸与互补的单嘌呤链形成的三螺旋。结果表明：当靶嘌呤链是 DNA 时，所形成的三螺旋依赖于 pH 的变化；当靶嘌呤是 RNA 时，9 个三螺旋中的 5 个受 pH 的影响，而另外 4 个则不受 pH 的影响。在 pH＝5.5 时，发现杂合三螺旋的稳定性依次为：RDD＞DDD＞RRR≥RRD≈RDD＞DDR＞(DDR、DRD)。这种由于 3 条链碱基组成不同而造成的杂合三螺旋稳定性不同的结构基础至今还不清楚。

5.3　三螺旋 DNA 与配体的作用

在最近的研究中，发现双螺旋的配体如 1，3-双(4′-脒苯基)三氮烯、溴乙锭、DAPI(4′，6-双脒基-苯吲哚)和纺锤菌素等能够诱导三螺旋的形成(Pilch 等，1994)。这些配体能专一性地促进 DNA(Y)・RNA・(R)・DNA(Y)和 RNA(R)・RNA(R)・DNA(Y)类型三螺旋的形成。但是，有关三螺旋-配体相互作用的详细结构尚未见报道。

Hélène 等将第 3 条寡聚核苷酸链和嵌入三螺旋-双螺旋接合处的配体进行了连接(Sun 等，1989；Thuong 等，1993)。第 3 条链以协同的方式与配体相互作用，在阻止配体的非特定作用的同时，配体也增加了三螺旋的稳定性。当配体连结到第 3 条链的 5′端且 5′-YpR-3′序列出现在三螺旋-双螺旋的接合处时，对配体的嵌入最有利。关于配体的存在及其对三螺旋-双螺旋接合处的结构有何影响的研究，将会给我们提供有益的信息。

5.4　水分子和抗衡离子对三螺旋 DNA 形成的影响

所有的生物大分子在体内都处于水溶液的环境。水对这些大分子的形成和稳定起着十分重要的作用。在双螺旋 DNA 结构的周围一般有两层水分子，共有约 20 个与双螺旋相互作用。但关于三螺旋 DNA 结构周围的水分子分布还没有详细报道。在前面所述的新结构三碱基体(TA)：T 中，水分子以氢键连结 2 个碱基，起到了稳定三碱基体的作用。但究竟是否在所有的三碱基体中都有水分子的作用，以及这种作用有多大等问题没有一个明确的答案。

金属离子对三螺旋 DNA 的形成也起了非常重要的作用，几乎在所有形成三螺旋的实验中都有金属离子的存在。阳离子的作用主要是屏蔽主链上磷酸基团上的负电荷。在用

DNase Ⅰ印迹实验研究寡聚核苷酸链 T11(AG)6 或 T11(TG)6，结合到 A11(TC)6 · (GA)6T11 上形成交替链三螺旋的过程中(Elinor 等，1994)，发现反平行三碱基体在不同离子溶液中的稳定性顺序为： A · AT(Mn^{2+}) > T · AT(Mn^{2+}) > T · AT(Mg^{2+}) > A · AT(Mg^{2+})。可见，Mn^{2+}比 Mg^{2+}更能使 R · RY 型三螺旋 DNA 的稳定性增强。金属离子对于三螺旋 DNA 的形成具有一定的专一性。例如一价离子 Li^{+}易使分子内三螺旋形成，二价离子 Mg^{2+}、Ca^{2+}等则能增强分子间三螺旋的稳定性。

5.5 三链辫状 · 辫结 DNA 的研究

白春礼等（1990)用扫描隧道显微镜(简称 STM)观察到了在变性条件下 λ-噬菌体 DNA 的三链辫状结构。随后采用 Tm 测定、DNase Ⅰ酶切、凝胶电泳、荧光光谱、紫外光谱等一系列实验(曹恩华等，1993)进一步证明了 λ-DNA 辫状结构的存在，并测得其 Tm 为 73.5℃。对 DNA 辫状结构的拓扑结构如辫结也进行了研究。在理论上，Liu 等(1995)对三辫结构模型的建立以及对其稳定性和结构特征进行了初步探索，并获得了一些进展。有关三链辫状和辫结结构还需从理论和实验上研究其形成条件以及详细的结构。

综上所述，三链 DNA 的研究正处于迅速发展时期。传统的碱基氢键配对方式(Watson-Crick 和 Hoogsteen 两种)日益扩展。三链 DNA 的结构越来越呈现出多样性，而且三链 DNA 在生物化学、遗传学、医药学等领域的应用也必将更加广泛。

参 考 文 献

白春礼，方 晔，1993 三链DNA的研究进展. 动物学研究，**14**(增刊)：1—11

白春礼，叶 飞，詹立三，1990 DNA变异结构的扫描隧道显微镜研究. 科学通报，**35**：1841—1842.

曹恩华，白春礼，何裕建等，1993 体外λ-DNA 形成新结构的证据 科学通报，**38**：964—1966

Arnott S, Selsing E 1974 Structures for the polynucleotide complexes poly (dA) · poly (dT) and poly (dT) · poly (dA) · poly (dT) *J. Mol Biol*, **88**: 509–521.

Beal P A, Dervan P B, 1991 Second structural motif for recognition of DNA by oligonucleotide-directed triple-helix formation. *Science*, **251**: 1360–1363.

Beal P A, Dervan P B, 1992 The influence of single base triplet changes on the stability of a Pur · Pur · Pyr triple helix determined by affinity cleaving *Nucleic Acids Res.*, **20**: 2773–2776.

Cooney M, Czernuszewicz C, Postel E H, *et al*, 1988. Site-specific oligonucleotide binding represses transcription of the human c-myc gene *in vitro*. *Science*, **241**: 456–459

Elinor W Keith R F, 1994. Comparison of antiparallel A · AT and T · AT triplet within an alternate strand DNA triple helix. *Nucleic Acids Res*, **22**: 3977–3982

Escude C, Francois J-C, Sun J-S *et al*, 1993. Stability of triple helices containing RNA and DNA strands: Experimental and molecular modeling studies. *Nucleic Acids Res*, **21**: 5547–5553

Felsenfeld G, Davies D R, Rich A, 1957. Formation of a three-stranded Polynucleotide molecule. *J Am. Chem Soc*, 79: 2023

Griffin L C, Kiessling L L, Beal P A *et al*, 1992. Recognition of all four base pairs of double-helical DNA by triple-helix formation: Design of nonnatural deoxyribonucleotides for pyrimidine. Purine base pair binding *J Am Chem Soc*, **114**: 7976–7982

Griffin L C, Dervan P B, 1989 Recognition of thymine adenine base pairs by guanine in a pyrimidine triple helix motif. *Science*, **245**: 967–971

Han H, Dervan P B, 1993 Sequence specific recognition of double helical RNA and RNA DNA by triple helix formation *Proc. Natl Acad Sci USA*, **90**: 3806–3810.

Howard F B, Todd M H, Liu K *et al*, 1992 Structure of d(T)n · d(A)n · d(T)n: The DNA triple helix has B form geometry with C3-endo sugar pucker *Biochemistry*, **31**: 10671–10677.

Htun H, Dahlberg J E, 1989. Topology and formation of triple-stranded H-DNA. *Science*, **243**: 1571-1576.

Inman R B, 1964 Multistranded DNA homopolymer interactions. *J. Mol Biol*, **10**: 137-146

Karen D, Gu J, Tinder R *et al*, 1994. TCG Triplet in an antiparallel purine・purine・pyrimidine DNA triplex conformational studies by NMR. *Biochemistry*, **33**: 4111-4120

Kevin J S, Ohta Y, Ishida H *et al*. 1995. Oligonucleotide-mediated modulation of mammalian gege expression *FASEB J.*, **9**: 1288-1296

Kohwi Y, Kohwi-Shigematsu T, 1988 Magnesium ion-dependent triple-helix structure formed by homopurine-homopyrimidine sequences in supercoiled plasmid DNA *Proc Natl. Acad. Sci USA*, **85**: 3781-3785.

Krawczyk S H, Milligan J F, Wadwani S *et al*, 1992. Oligonucleotidemediated triple helix formation using an n-protonated deoxycytidine analog exhibiting pH-independent binding within the physiological range *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, **89**: 3761-3764.

Lacks S, 1966. Integration efficiency and genetic recombination in pneumococcal transformation *Genetics*, **53**: 207-235

Larsen A, Weintraub H, 1982 An altered DNA conformation detected by S1 nuclease occurs at specific regions in active chick globin chromatin *Cell*, **29**: 609-622

Laughton C A, Neidle S, 1992 Molecular dynamics simulation of the DNA triplex d(CT)5・d(GA)5・d(C⁺T)5. *J Mol. Biol*, **223**: 519-529

Lee J S, Johnson D A, Morgan A R, 1979. Preparation of triple-block DNA polymers using recombinant DNA techniques *Nucleic Acids Res.*, **6**: 3037-3091.

Lipsett M, 1964 Complex formation between polycytidylic guanine oligonucleotide. *J. Biol. Chem*, **239**: 1256-1260.

Liu C-Q, Bai C-L, Wang Y *et al*, 1995. A Molecular model of braid-like DNA structure. *J Theor Biol.*, **177**: 411-416

Macaya R, Gilbert D F, Malek S *et al*, 1991 Structure and stability of XGC mismatches in the third strand of intramolecular triplexes *Science*, **254**: 270-274

Marck C, Thiele D, 1978. Poly (dG)・poly (dC) at neutral and alkaline pH: the formation of triple stranded poly (dG)・poly (dG)・poly (dC) *Nucleic Acids Res*, **5**: 1017-1028.

McShan W M, Rossen R D, Laughter A H, 1992 Inhibition of transcription of HIV 1 in infected human cells by oligonucleotide designed to form DNA triple helices. *J. Biol Chem*, **267**: 5712-5721

Miller P S, Bhan P, Cushman C D, 1992 Recognition of a guanine-cytosine base pair by 8-Oxoadenine *Biochemistry*, **31**: 6788 6793

Milligan J F, Krawczyk S H, Wadwani S, 1993 An anti-parallel triple helix motif with oligodeoxynucleotide containing 2′-Deoxyguanosine and 7-deaza-2′-deoxyxanthosine *Nucleic Acids Res*, **21**: 327-333

Mohammmed O, Richard L, Sun J-S, 1993 Determination of GGC triple-helix structure by molecular modeling and vibrational spectroscopy *J Am Chem. Soc*, **115**: 4264-4270

Morgan A R, Wells R D, 1968 Specificity of the three-stranded complex formation between double-stranded DNA and single-stranded DNA containing repeating nucleotide sequences *J. Mol Biol*, **37**: 63-80.

Moser H E, Dervan P B, 1987. Sequence-specific cleavage of double helical DNA by triple helix formation. *Science*, **238**: 645-650

Ono A, Ts'o P O P, Kan L S, 1991. Triplex formation of oligonucleotides containing 2′-O-Methylp seudoisocytidine in substitution for 2′-Deoxycytidine *J. Am. Chem. Soc.*, **113**: 4032-4033

Pilch D S, Breslauer K J, 1994 Ligand-induced formation of nucleic acid triple helices. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **91**: 9332-9336

Pilch D S, Levenson C, Shafer R H, 1991 Structure, stability, and thermodynamics of a short intermolecular purine-purine-pyrimidine triple helix *Biochemistry*, **30**: 6081-6087.

Plum G E, Park Y-W, Singleton S F *et al*, 1990. Thermodynamics characterization of the stability and the melting behavior of a DNA triplex: A spectroscopic and calormetric study. *Proc Natl Acad. Sci. USA*, **87**: 9436-9440

Postel E H, Flint S J, Kessler D J, 1991. Evidence that a triplex-forming oligodeoxyribonucleotide binds to the c-myc promoter in heLa cells, there by reducing c-myc mRNA Levels. *Proc Ntal Acad. Sci. USA*, **88**: 8227-8231.

Raghunathan G, Miles H T, Sasisekharan V, 1993. Symmtry and molecular structure of a DNA triple helix: d (T)n • d (A)n • d (T) n. *Biochemistry*, **32**: 455-462.

Riley M, Maling B, Chamberlin M J, 1966 Physical and chemical characterization of two-and three-stranded adenine-thymine and adenine-uracil homopolymer complexes. *J. Mol. Biol.*, **20**: 359-389.

Sun J-S, Francois J-C, Garestier T M, 1989. Sequence-specific intercalating agents: intercalation at specific sequences on duplex DNA via major groove recognition by oligonucleotide-intercalator conjugates. *Proc. Natl. Acad Sci USA*, **86**: 9198-9202.

Thuong N T, Hélène C, 1993. Sequence-specific recognition and modification of double-helical DNA by oligonucleotides. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **32**: 666-690

Völker J, Botes D P, Lindsey G G, 1993. Energetics of a stable intramolecular DNA triple helix formation *J Mol. Biol.*, **230**: 1278-1290.

Wang Shaohui, Booher M A, Kool E T, 1994. Stability of nucleotide loops bridging the pyrimidine strands in DNA pyrimidine • purine • pyrimidine triplexes: special stability of the CTTTG loop. *Biochemistry*, **33**: 4639-4644.

Wells R D, Collier D A, Harvey J C, 1988. The chemistry and biology of unusual DNA structures adopted by oligopurine oligopyrimidine sequences. *F. FASEB. J.*, **2**: 2939-2949.

Yokoyama K, Imamoto F, 1987. Transcriptional control of the endogenous MYC protooncogene by antisense DNA. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, **84**: 7363-7367.

Yoon K, Hobbs C A, Koch J, 1992. Elucidation of the sequence-specific third-strand recognition of four watson-crick base pairs in a pyrimidine triple-helix motif: TAT, CGC, TCG, and GTA *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, **89**: 3840-3844.

Zamecnik P C, Stephenson M L, 1978. Inhibition of rocus sarcoma virus replication and cell transformation by a specific oligonucleotide. *Proc Natl. Acid. Sci. USA*, **75**: 280-284.

Zhurkin V B, Raghunathan G, Ulyanov N B, 1994. A parallel DNA triplex as a model for the intermediate in homologous recombination. *J mol. Biol.*, **239**: 181-200.